

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

甲
受付番号 医博第2611号 氏名 宮田 隆司
論文審査担当者 主査 大井 章史
副査 中尾 眞二
原田 憲一

学位請求論文

題 名

PDE3 inhibitor attenuates rat sinusoidal obstruction syndrome
through inhibition of platelet aggregation in Disse's space.

掲載雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology

肝類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome: SOS) は抗癌剤や免疫抑制剤などの薬剤が惹起する重篤な肝障害として認識されている。SOS の病態として肝類洞内皮細胞障害や肝中心静脈閉塞伴う循環障害性肝障害が知られ、その発生メカニズムとして我々は、中心静脈周囲を中心とした Disse 腔 (血管外) における血小板の凝集 (extravasated platelet aggregation: EPA) が SOS の発生に関与する可能性を報告した。本研究では、血管拡張や血管内皮保護作用を併せ持つ抗血小板薬 cilostazol (CZ) の SOS 抑制効果を検討した。Wistar 系雄性ラットの 7 週を用い、monocrotaline (MCT) の 90mg/kg 経口投与によりラット SOS モデルを作成した。CZ を投与した CZ 群 (n=10) では MCT 投与の 48, 24, 0.5 時間前, MCT 投与後 8, 24 時間の 5 回, 30mg/kg の CZ を経口投与し、SOS が顕著となる MCT 投与後 48 時間の、血液生化学検査、肝組織学評価、肝組織の plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) mRNA を RT-PCR 法、PAI-1 蛋白発現を Western blot 法を用いて、MCT のみを投与した control 群 (n=10) と比較した。CZ 群では control 群に比し、血小板数低下や肝機能障害が有意に抑制され、組織学的に肝細胞の壊死や類洞内うっ血が有意に抑制された。免疫組織学的検索においても、CZ 群では肝類洞内皮における rat endothelial cell antigen 1 の発現が保たれ、control 群において中心静脈周囲に強く認められた血小板表面抗原 (CD41) の発現が示す血小板凝集が有意に抑制された。更に肝組織の PAI-1 蛋白発現は CZ 群では control 群に比して低下した。CZ は、ラット SOS モデルにおいて中心静脈周囲の EPA および SOS の発症を抑制するとともに肝再生抑制因子として知られる PAI-1 蛋白発現を低下させた。以上より EPA が SOS 発症において重要な役割を担い、抗血小板薬が SOS 発症を抑制する可能性が示唆された。本研究は SOS の発生機序における血小板の関与を基礎実験から解明したもので、臨床応用の期待できる優れた研究であり、本学の学位授与に値するものと評価された。